

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro



- 1,000 11,000 11,000 11,000 10,000 10,000 10,000 10,000 10,000 10,000 10,000 10,000 10,000 10,000 10,000 10,000

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 2004/005326 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 47/48
- C07K 5/06,
- (21) Internationales Aktenzeichen:
- PCT/EP2003/007415
- (22) Internationales Anmeldedatum:

9. Juli 2003 (09.07.2003)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

DE

(30) Angaben zur Priorität:

- 102 30 875.6 9. Juli 2002 (09.07.2002) 103 05 531.2 11. Februar 2003 (11.02.2003)
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MORPHOCHEM AKTIENGELLSCHAFT FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE [DE/DE]; Gmunder Str. 37-37a, 81379 München (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DOEMLING, Alexander [DE/DE]; Franckensteinstrasse 9 A, 81243 München (DE). WEBER, Lutz [DE/DE]; Edelweissstrasse 8, 82110 Germering (DE).

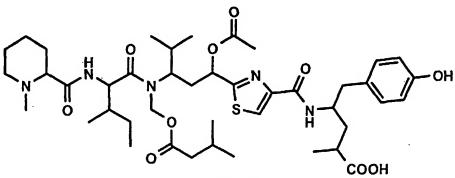
- (74) Gemeinsamer Vertreter: FORSTMEYER, Dietmar usw.; Boeters & Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
 Recherchenberichts: 19. Februar 2004

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

- (54) Title: TUBULYSIN CONJUGATES
- (54) Bezeichnung: TUBULYSINKONJUGATE



Tubulysin A

- (57) Abstract: The invention relates to novel tubulysin conjugates (e.g. of tubulysin A) and the use thereof in the treatment of cancer diseases.
- (57) Zusammenfassung: Die Vorliegende Erfindung betrifft neue Tubulysin-Konjugate (z. B. von Tubulysin A) sowie deren Verwendung zur Behandlung von Krebserkrankungen.

WO 2004/005326 A3



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Internation pplication No PCT/EP 03/07415

			101/11 03/0/415
	FICATION OF SUBJECT MATTER CO7K5/06 A61K47/48		
		. ¥"	
According to	International Patent Classification (IPC) or to both national classification	ition and IPC	<u> </u>
	SEARCHED:		
IPC. 7	cumentation searched (classification system followed by classification ${\sf CO7K} - {\sf A61K}$	on symbols)	
Documentat	ion searched other than minimum documentation to the extent that s	uch documents are inc	luded in the fields searched
Electronic d	ala base consulted during the International search (name of data bas	se and, where practica	l, search terms used)
EPO-In	ternal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBAS	E, SCISEARCH	H, CHEM ABS Data, CANCERLIT
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	evant passages	Relevant to claim No.
Y	SASSE F ET AL: "Tubulysins, new cytostatic peptides from myxobact acting on microtubuli production, isolation, physico-chemical and b properties" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANT RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, vol. 53, no. 9, September 2000 (2 pages 879-885, XP009014740 ISSN: 0021-8820 the whole document WO 98 13375 A (BIOTECHNOLOG FORSC; SASSE FLORENZ (DE); HOEFLE GERHA 2 April 1998 (1998-04-02) the whole document	iological IBIOTICS 000-09),	1-6
X Furti	ner documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family	members are listed in annex.
"A" docume consid "E" earlier of filing d "L" docume which citatior "O" docume other n "P" docume	ate nt which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or neans ent published prior to the international filling date but	or priority date an clied to understar invention "X" document of partic cannot be consid involve an inventi "Y" document of partic cannot be consid document is com ments, such com in the art.	collished after the international filing date of not in conflict with the application but the principle or theory underlying the subtained invention and considered to the considered to invention the considered to involve an inventive step when the considered with one or more other, such docuplination being obvious to a person skilled or of the same patent family
Date of the	actual completion of the International search	Dale of mailing of	the international search report
1	7 November 2003	28/11/2	2003
Name and n	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer	В



Internation Specification No PCT/EP 03/07415

		PCT/EP C	3/0/413	_
	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			_
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.	
(GREENWALD R B: "PEG drugs: an overview" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 74, no. 1-3, 6 July 2001 (2001-07-06), pages 159-171, XP004297521: ISSN: 0168-3659		1-4,6	
	the whole document		1.4.6	
·	DUNCAN R ET AL: "Polymer-drug conjugates, PDEPT and PELT: basic principles for design and transfer from the laboratory to clinic" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER		1-4,6	٠.
	SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 74, no. 1-3, 6 July 2001 (2001-07-06), pages 135-146, XP004297519			;
	ISSN: 0168-3659 the whole document 			-
,	GARNETT MARTIN C: "Targeted drug conjugates: Principles and progress" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS,		5,6	
	vol. 53, no. 2, 17 December 2001 (2001–12–17), pages 171–216, XP002261805 ISSN: 0169–409X page 205, left-hand column, paragraph 2		·	
. ,	-page 208, right-hand column, paragraph 2			
ļ				
	,			
	·			

International application No. PCT/EP 03/07415

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	rnational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. 🔀	Claims Nos.: 1 (in part) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: see further INFORMATION SHEET PCT/ISA/210
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Вох П	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	rnational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
	see supplemental sheet
1 2. 3	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No. PCT/EP 03/07415

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-4, 6

1.1 Claims 1, 2 and 6 (in part), 3 and 4 (in full)

conjugates consisting of a tubulysin compound, a linker and a polymer as well as related subjects.

1.2 Claims 1, 2 and 6 (in part), 5 (in full)

conjugates consisting of a tubulysin compound, a linker and a biomolecule as well as related subjects.

Please note that all the inventions specified under point 1, though not necessarily linked by a common inventive concept, could be searched in full without entailing added effort that would have justified an additional search fee

Continuation of I.2

Claim: 1 (in part)

The current Claim 1 relates to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the

International application No. PCT/EP 03/07415

Continuation of I.2

Claim: 1 (in part)

The current Claim 1 relates to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense. Hence, in the framework of the search the U component of the U-V-W compounds defined in Claim 1 was interpreted according to the compounds given in the examples as a compound from the substance class of tubulysins, including closely related homologous compounds. The W component was interpreted as a polymer or biomolecule as per the examples on page 11, lines 4-27.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.



Information on patent family members

Internation opplication No PCT/EP 03/07415

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9813375	A	02-04-1998	DE AU WO	19638870 4555097 9813375	Α	26-03-1998 17-04-1998 02-04-1998
				,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		



Internation Aktenzeichen

		PCT	/EP 03/07415
A. KLASSI IPK 7	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07K5/06 A61K47/48		·
	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kla	assifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE ner Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb	ala l	
IPK 7	CO7K A61K	ole)	
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, s	oweit diese unter die recherchier	ten Gebiele fallen
	er Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (i ternal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBA		
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezelchnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Te	eile Betr. Anspruch Nr.
Υ	SASSE F ET AL: "Tubulysins, new cytostatic peptides from myxobact acting on microtubuli production	•	1-6
	isolation, physico-chemical and be properties" JOURNAL OF ANTIBIOTICS, JAPAN ANT RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO, JP, Bd. 53, Nr. 9, September 2000 (20 Seiten 879-885, XP009014740 ISSN: 0021-8820 das ganze Dokument	TIBIOTICS	
Υ .	WO 98 13375 A (BIOTECHNOLOG FORSO; SASSE FLORENZ (DE); HOEFLE GERHA 2. April 1998 (1998-04-02) das ganze Dokument 		1-6
	ere Veröffenllichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu shmen	X Siehe Anhang Patentfa	milie
Besondere 'A' Veröffer aber ni 'E' älteres I Anmele 'L' Veröffen scheint andere soll ock ausgel 'C' Veröffer eine Be 'P' Veröffer dem be	Kategorien von angegebenen Veröftentlichungen : ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, cht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist tilchung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer nich Hecherchenbercht genannten Veröffentlichung beigt werden er die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie hint): ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht tillichung, die vor dem internationalen Anmektedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	oder dem Prioritätsdatum ve Anmeidung nicht kollidleri, s Erfindung zugrundellegende Theorie angegeben ist: "Y' Veröffentlichung von besond kann alleln aufgrund dieser erfindertscher Tätigkeit beru "Y' Veröffentlichung von besond kann nicht als auf erfinderts werden, wenn die Veröffentli Veröffentlichungen dieser K' diese Verbindung für einen I "&" Veröffentlichung, die Mitglied	erer Bedeutung; die beanspruchte Erlindung cher Täligkeit berühend betrachtet lächung mit eher oder mehreren anderen ategorie in Verbindung gebracht wird und Fachmann nahellegend ist I derselben Patentfamille ist
	7. November 2003	Absendedatum des internati 28/11/2003	onaen necherchenbenchis
Name und P	oslanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bedienstet	er .
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Sommer, B	•

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)



1_

Internation Aktenzelchen
PCT/EP 03/07415

		03/07415
C.(Fortsetz	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Kalegorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	GREENWALD R B: "PEG drugs: an overview" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Bd. 74, Nr. 1-3, 6. Juli 2001 (2001-07-06), Seiten 159-171, XP004297521 ISSN: 0168-3659 das ganze Dokument	1-4,6
Y	DUNCAN R ET AL: "Polymer-drug conjugates, PDEPT and PELT: basic principles for design and transfer from the laboratory to clinic"	1-4,6
	JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Bd. 74, Nr. 1-3, 6. Juli 2001 (2001-07-06), Seiten 135-146, XP004297519	
	ISSN: 0168-3659 das ganze Dokument	4
Y	GARNETT MARTIN C: "Targeted drug conjugates: Principles and progress" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, Bd. 53, Nr. 2,	5,6
	17. Dezember 2001 (2001-12-17), Seiten 171-216, XP002261805 ISSN: 0169-409X Seite 205, linke Spalte, Absatz 2 -Seite 208, rechte Spalte, Absatz 2	
;	, 	
·		
	·	



Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07415

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt
Control Advisor (2005) was the control of the contr
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Ansprüche Nr. 1 (tellweise) well sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erlindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
siehe Zusatzblatt
·
Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. X Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-
faßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

- 1. Ansprüche: 1-4, 6
 - 1.1. Ansprüche: 1, 2 und 6 (teilweise), 3 und 4 (vollständig)

Konjugate bestehend aus einer Verbindung der Klasse der Tubulysine, einem Linker und einem Polymer sowie damit zusammenhängende Gegenstände;

1.2. Ansprüche: 1, 2 und 6 (teilweise), 5 (vollständig) Konjugate bestehend aus einer Verbindung der Klasse der Tubulysine, einem Linker und einem Biomolekül sowie damit zusammenhängende Gegenstände;

Bitte zu beachten daß für alle unter Punkt 1 aufgeführten Erfindungen, obwohl diese nicht unbedingt durch ein gemeinsames erfinderisches Konzept verbunden sind, ohne Mehraufwand der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, eine vollständige Recherche durchgeführt werden konnte.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1 (teilweise)

Der geltende Patentanspruch 1 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt dem Patentanspruch die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf den Teil des Patentanspruchs gerichtet, welcher im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheint. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der Recherche die Komponente U der in Anspruch 1 offenbarten Verbindungen U-V-W gemäss den in den Ausführungsbeispielen angegebenen Verbindungen als Verbindung aus der Substanzklasse der Tubulysine einschliesslich nahverwandter homologer Verbindungen interpretiert. Die Komponente W wurde als Polymer bzw. Biomolekül gemäss den auf Seite 11, Zeile 4-27 offenbarten Beispielen interpretiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.





INTERNATIONALER CHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Internation Aktenzeichen
PCT/EP 03/07415

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokumer	nt	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9813375	A	02-04-1998	DE AU WO	19638870 A1 4555097 A 9813375 A1	26-03-1998 17-04-1998 02-04-1998